

Cancer de l'enfant

Particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques

D^r Christophe Bergeron et P^r Thierry Philip

Département de pédiatrie, Centre Léon-Bérard, 69373 Lyon Cedex 08

bergeron@lyon.fnclcc.fr

OBJECTIFS

Expliquer les particularités épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques des principaux cancers de l'enfant.

EXPLIQUER LES PARTICULARITÉS DES PRINCIPAUX CAS DE L'ENFANT

ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La pathologie maligne de l'enfant avant 15 ans représente 1 % de l'ensemble des cancers, correspondant à 110 à 130 nouveaux cas pour un 1 million d'enfants de moins de 15 ans par an. Trente pour cent de ces cancers correspondent à des leucémies, et 70 % à des tumeurs solides de grande variété anatomopathologique (fig. 1).

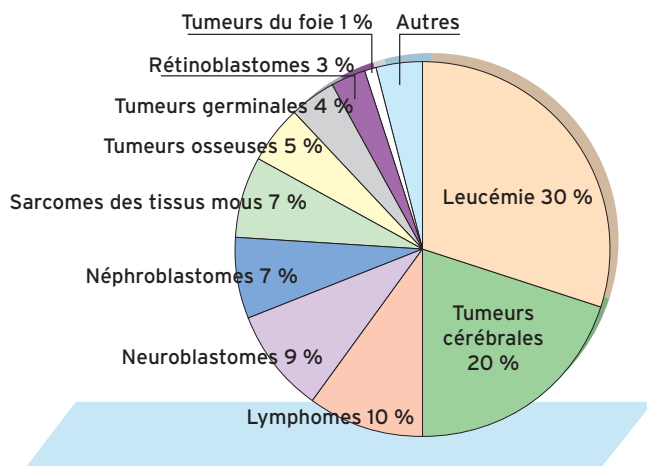


Figure 1 Fréquence des différents cancers de l'enfant.

POINTS FORTS à comprendre

- Les cancers de l'enfant sont rares (1 800 à 2 000 nouveaux cas par an en France).
- Il s'agit toujours de tumeurs de haut grade de malignité à croissance rapide. Cette particularité explique : que l'enfant soit souvent dans un état général relativement bon, ce qui est trompeur au diagnostic ; que le diagnostic doit être fait dans une situation de semi-urgence, car la tumeur peut mettre en jeu le pronostic fonctionnel ou vital à court terme ; que la chimiothérapie ait pris une grande place dans l'arsenal thérapeutique.
- La guérison est obtenue 3 fois sur 4 dans le cas d'une tumeur solide, et 2 fois sur 3 dans les cas de leucémies.
- Les thérapeutiques doivent être adaptées pour guérir avec le minimum de séquelles (intérêt d'une chimiothérapie première pour faciliter la chirurgie d'exérèse complète ou diminuer la dose de radiothérapie).

La moitié des enfants atteints d'un cancer le sont avant l'âge de 5 ans. À côté des leucémies et des lymphomes, la majorité des tumeurs de l'enfant sont dites embryonnaires, car elles reproduisent l'architecture d'un organe à un stade précoce de son embryogenèse (neuroblastome, néphroblastome, médulloblastome, hépatoblastome, rétinoblastome).

Sur le plan étiologique, aucun facteur d'environnement ni comportemental n'a été découvert, et ce sont les anomalies géniques qui sont au premier plan dans la genèse des cancers de l'enfant, même si certains virus peuvent jouer un rôle de cofacteur (virus d'Ebstein-Barr dans certains lymphomes de Burkitt, maladies de Hodgkin, et dans l'épithélioma indifférencié du naso-pharynx). Un modèle de cancérogenèse par 2 mutations successives sur les 2 allèles d'un même gène

localisées sur la bande 13q14 qui correspond à un gène supresseur de tumeur (le gène *Rb*) a été mis en évidence dans le rétinoblastome héréditaire. La première mutation est transmise par un des 2 parents et la 2^e mutation est acquise. Certaines malformations congénitales s'associent avec des cancers spécifiques de l'enfant. Enfin, dans moins de 1 % des cas, le cancer de l'enfant s'intègre dans le cas d'un syndrome de Li Fraumeni où interviennent des anomalies géniques de prédisposition au cancer augmentant ainsi leur risque de survenue.

DIAGNOSTIQUES

Les cancers de l'enfant ont une croissance extrêmement rapide (quelques semaines voire quelques jours), lui laissant un état général habituellement bien conservé, mais entraînant un risque vital ou fonctionnel à court terme en fonction de la localisation de la tumeur.

✓ Le cancer peut se révéler :

→ **par des signes directs** comme une tumeur bombant ou faisant saillie à n'importe quel endroit du corps, une excroissance au pourtour d'une cavité naturelle, ou une masse abdominale découverte par les parents lors d'une toilette ou lors d'un examen médical systématique, ou un gros ventre décrit par la maman ;

→ **par des signes indirects**, variables en fonction du site, correspondant à une symptomatologie soit inquiétante d'emblée (céphalées matinales et vomissements, atteinte d'un nerf crânien, paraparésie ou paraplégie, dysurie, hématurie, orthopnée, purpuras) ou d'allure banale qui pourra égarer vers d'autres causes (douleurs abdominales ou articulaires, boiterie, constipation opiniâtre, prolapsus, otites chroniques ou otorrhées, pertes vulvaires, adénopathie, asthénie, angine...). Le fait que cette symptomatologie s'aggrave malgré un traitement doit alerter le médecin.

✓ **La démarche diagnostique** s'aide de l'imagerie pour faire un diagnostic topographique précis de la tumeur et de ses rapports avec les tissus de voisinage et rechercher d'éventuelles métastases.

En fonction des sites et des hypothèses diagnostiques, les clichés standard, l'échographie, l'examen tomographique (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et les examens isotopiques sont diversement associés. À part la numération formule sanguine (NFS) qui peut faire évoquer une leucémie (bi- ou pancytopenie avec ou sans blastose), les marqueurs tumoraux sanguins en cancérologie pédiatrique se résument à l' α -fœtoprotéine (AFP) [hépatoblastomes, tumeurs germinales], les sous-unités β de l'hormone chorionique gonadotrophique (β -HCG) [tumeurs germinales], ou l'inhibine qui ont une valeur diagnostique pathognomonique. Dans les urines, les seuls marqueurs sont les catécholamines qui orientent vers le neuroblastome.

La certitude diagnostique repose sur l'examen cyto-histo-anatomopathologique d'une biopsie tumorale ou d'un myélogramme. Il permet aussi la recherche d'aberrations géniques associées qui peuvent être pronostiques et donc avoir une influence sur la thérapeutique.

THÉRAPEUTIQUES

La croissance extrêmement rapide des tumeurs de l'enfant explique l'efficacité de la chimiothérapie puisque celle-ci agit sur les cellules en division, par voie systémique sur la tumeur primitive et sur les métastases, qu'elles soient cliniques ou infracliniques.

La chimiothérapie est proposée souvent en première ligne thérapeutique (néo-adjuvante), c'est-à-dire avant le geste chirurgical. Le but est de faire diminuer le volume de la tumeur primitive et de faciliter ainsi le geste local, et d'agir précocement sur les métastases. Cela permet aussi d'évaluer son efficacité sur la tumeur primitive par l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire (réponse anatomopathologique à la chimiothérapie).

Après le geste local, la chimiothérapie est dite adjuvante, et a comme rôle essentiel d'éradiquer les foyers micrométastatiques infracliniques. Sa durée est plus ou moins longue en fonction des cancers et des critères de gravité. Les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments anticancéreux sont extrêmement variables chez l'enfant. La toxicité est plus importante chez le très jeune enfant, en particulier la toxicité cardiaque des anthracyclines qui est très élevée dans la première année de vie. Cette très grande chimiosensibilité des tumeurs de l'enfant a repositionné dans la stratégie thérapeutique la place de la chirurgie et de la radiothérapie.

La chirurgie d'exérèse première est le plus souvent contre-indiquée chez l'enfant ; elle doit se faire en concertation avec l'oncologue pédiatre et le radiologue qui savent, en fonction des hypothèses diagnostiques, préciser la place et la nature du geste local par rapport à la chimiothérapie (biopsie, chirurgie d'exérèse).

Malgré la chimiothérapie, la chirurgie reste indispensable et essentielle pour la plupart des tumeurs, et l'exérèse carcinologique microscopiquement complète reste la règle. La radiothérapie, à cause des risques de séquelles sur la croissance et neuro-endocrinologiques, a bénéficié de stratégies de désescalade des doses et des volumes, et reste encore indispensable dans certaines affections en fonction de la gravité.

Dans le cadre global de la stratégie thérapeutique, la prise en charge de la douleur chez l'enfant doit être immédiate et impose d'abord une évaluation qui est, avant l'âge de 7-8 ans, une hétéro-évaluation avec une sémiologie particulière (enfant trop sage, apathique, perte d'expressivité du visage, perte du jeu et de l'intérêt pour l'entourage, positions antalgiques). Enfin, la surveillance après traitement recherche l'efficacité (absence de récurrence) et la toxicité des traitements. La particularité chez l'enfant est le dépistage à long terme de ces complications qui peuvent être soit des complications endocriniennes (irradiation, alkylants), cardiaques (anthracycline, radiothérapie), rénales (sels de platine), auditives (sels de platine), intellectuelles ou neuropsychologiques (irradiation encéphalique), soit des cancers secondaires (radiothérapie, anthracycline, VP16).

LEUCÉMIES AIGÜES (LA)

Elles représentent 30 % de tous les cancers de l'enfant. Asthénie, pâleur, purpura, douleurs, infections, adénopathies diversement associées résument la sémiologie des leucémies de l'enfant. La NFS, le myélogramme permettent de faire le diagnostic. La cytogénétique et la biologie moléculaire viennent compléter ce dernier, révéler des facteurs pronostiques et proposer un marqueur pour évaluer la maladie résiduelle.

LEUCÉMIES AIGÜES LYMPHOBLASTIQUES

✓ **Particularités épidémiologiques** : elles correspondent à 80 % des LA de l'enfant. Le pic de fréquence se situe entre 2 et 5 ans. Il existe une prédominance masculine.

✓ **Particularités thérapeutiques** : 80 % des enfants peuvent être guéris par chimiothérapie exclusive (associant des corticoïdes, des alkylants, des anthracyclines, du méthotrexate, de l'asparaginase, de la cytarabine et de la mercaptopurine) dans le cadre de protocoles comportant une phase d'induction, une consolidation, une réintensification à la 20^e semaine, puis un traitement d'entretien pour une durée totale de 18 à 24 mois. La présence de critères de gravité (en particulier cytogénétiques) impose de consolider avec une allogreffe de moelle osseuse. Les facteurs de mauvais pronostic sont liés :

- au patient (âge < 1 an ou > 10 ans, de sexe masculin) ;
- à la maladie elle-même, en particulier le taux très élevé des globules blancs lors du diagnostic, et (ou) la présence d'une anomalie cytogénétique comme une translocation t(11;22) ou t(4;11) ;
- à la mauvaise réponse au traitement comme la persistance d'une blastose sanguine supérieure à 1 000/mm³ après une semaine de corticoïdes, l'absence de rémission médullaire à 3 semaines ou l'importance de la maladie résiduelle en biologie moléculaire à 6 semaines.

LEUCÉMIES AIGÜES MYÉLOBLASTIQUES (LAM)

✓ **Particularités épidémiologiques** : elles correspondent à 20 % des leucémies aiguës de l'enfant. On les retrouve à tout âge. Il existe des facteurs prédisposants, comme certaines anomalies chromosomiques constitutionnelles (la trisomie 21, le syndrome de Turner ou de Klinefelter), mais également les aplasies médullaires ou les cytopénies isolées de type syndrome de Fanconi, syndrome de Blakfand-Diamond, ou d'autres syndromes myélodysplasiques. Il faut y penser devant une paraparésie qui s'installe (sarcome granulocytaire).

✓ **Particularités thérapeutiques** : à la différence du traitement de la leucémie lymphoblastique, la chimiothérapie n'est pas de type séquentiel, mais avec des cures courtes intensives de chimiothérapie associant diversement cytarabine-anthracyclines-étoposide-asparaginase. Contrairement à l'adulte, elles sont plus difficiles à traiter avec un taux de guérison de 60 %, et seule l'allogreffe de moelle osseuse permet une survie proche de 80 %. Les leucémies aiguës myéloblastiques secondaires à des chimiothérapies (étoposide, doxorubicine, associées à certaines affections comme la maladie de Hodgkin ou l'ostéosarcome) ont aussi un pronostic plus grave.

TUMEURS CÉRÉBRALES

✓ **Particularités épidémiologiques** : tumeurs solides les plus fréquentes correspondant à 450 nouvelles tumeurs par an en France, 50 % d'entre elles sont sous-tentorielles, principalement des médulloblastomes, des gliomes du tronc cérébral et des astrocytomes. Les autres 50 % sont des tumeurs sus-tentorielles (astrocytomes, glioblastomes, gliomes des voies optiques, craniopharyngiomes, épendymomes). Toutes ne sont pas malignes, mais elles ont une approche thérapeutique similaire.

✓ **Particularités diagnostiques** : comme chez l'adulte, le diagnostic repose sur les 2 signes majeurs d'hypertension intracrânienne : céphalées et vomissements, qui sont parfois plus difficiles à reconnaître chez l'enfant. Chez le petit, les céphalées doivent être évoquées devant une symptomatologie douloureuse de type « gate control » (l'enfant se frotte la tête, se tire les cheveux) ; les vomissements peuvent prêter à confusion (gastro-entérite), mais ils sont classiquement matinaux, positionnels et faciles (en jet) ; enfin, il faut y penser devant l'augmentation du périmètre crânien. Le diagnostic doit être évoqué d'emblée devant une symptomatologie neurologique spécifique (déficit neurologique). Le syndrome cérébelleux statique ou cinétique est difficile à mettre en évidence chez un nourrisson, et une diplopie d'apparition brutale ne doit pas égarer vers un diagnostic de strabisme idiopathique. Enfin, il faut devant une cachexie penser à une tumeur diencéphalique-hypothalamique (syndrome de Russel) et devant des taches « café au lait » évoquer une neurofibromatose de type I qui s'associe à des gliomes. Le diagnostic évoqué, il faut prescrire une imagerie qui n'a pas de particularité par rapport à l'imagerie faite chez l'adulte (IRM).

✓ **Particularités thérapeutiques** : le traitement n'est pas très différent de ce qui est proposé chez l'adulte (chirurgie première avec ou sans dérivation du liquide céphalo-rachidien, LCR) suivie d'une combinaison chimiothérapie-radiothérapie locorégionale. Chez l'enfant de moins de 5 ans, l'irradiation au niveau crânien est extrêmement délétère pour l'avenir intellectuel et neuropsychologique. Beaucoup de protocoles de chimiothérapies séquentielles chez des enfants petits sont actuellement en cours, avec des résultats intéressants permettant d'éviter ou de retarder cette radiothérapie.

LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS (LMNH)

✓ **Particularités épidémiologiques** : les lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant représentent 10 % des cancers de l'enfant et sont rares avant 5 ans. Contrairement à l'adulte, ils sont tous de haut grade de malignité, correspondant à des proliférations clonales des précurseurs des lymphocytes ; 60 % sont de type B, le plus souvent de type Burkitt, parfois de type B à grandes cellules ; 30 % sont de type lymphoblastique (T pour 80 % d'entre eux et pré-B pour les 20 % restants) ; 10 % sont dits anaplasiques à grandes cellules.

✓ **Particularités diagnostiques** : les lymphomes non hodgkiniens de l'enfant ont un index de prolifération extrêmement important, expliquant l'apparition rapide des symptômes : tumeur abdominale avec ascite, invagination intestinale aiguë qui doit chez l'enfant de plus de 3 ans faire évoquer en premier lieu le lymphome de Burkitt ; toux sèche ou orthopnée qui doit faire pratiquer une radiographie pulmonaire à la recherche d'un LMNH lymphoblastique T à point de départ thymique ; des adénopathies cervicales, une voie nasonnée par hypertrophie du cavum, une grosse amygdale isolée très déformée non douloureuse qui, chez un enfant de plus de 3 ans, doivent faire évoquer un LMNH. Le diagnostic repose sur une ponction-biopsie (ganglion, épanchement pleural, ascite, ou masse abdominale) permettant de faire le diagnostic morphologique, l'étude immunologique (marqueurs membranaires ou intracellulaires), l'étude cytogénétique avec les translocations t(8;14), t(8;22) et t(2;8) pour le lymphome de Burkitt ; t(2;5) pour le lymphome anaplasique à grandes cellules. Le bilan d'extension permet de classer les LMNH selon la classification de Saint Jude en 4 stades (tableau).

Le bilan diagnostique doit être fait en urgence pour commencer le traitement immédiatement, car le pronostic vital ou fonctionnel peut être mis en jeu rapidement.

✓ **Particularités thérapeutiques** : le traitement doit être mis en route immédiatement (dans les 24 heures qui suivent l'admission) après le diagnostic et après avoir évalué l'état métabolique. Ce traitement sera une chimiothérapie exclusive adaptée au type

de LMNH, permettant de guérir 90 % des lymphomes de Burkitt et 80 % des lymphomes lymphoblastiques et anaplasiques. Pour les lymphomes de type B, le traitement correspond à une polychimiothérapie en cures courtes intensives, dont la durée va de 2 à 9 mois selon le stade. Pour les lymphomes lymphoblastiques T et pré-B, la chimiothérapie est séquentielle de type leucémie avec une durée de 18 mois à 2 ans selon le stade. Pour les lymphomes anaplasiques, la chimiothérapie est également en cures intensives et courtes avec un traitement de maintenance. Les atteintes neuroméningées sont dans tous les cas de moins bon pronostic avec un taux de guérison de 75 %.

LYMPHOME DE HODGKIN (LH)

✓ **Particularités épidémiologiques** : il représente 2,5 % des tumeurs pédiatriques correspondant à 70 nouveaux cas de moins de 18 ans par an en France ; 80 % des cas pédiatriques ont plus de 7 ans. En dessous de 12 ans, il existe une prédominance de garçons. La symptomatologie clinique est la même que chez l'adulte, et la répartition histologique montre une prédominance des LH scléro-nodulaires et à cellularité mixte. Il y a 75 % de LH de stades I-II et 25 % de stades III-IV selon la classification de Ann Arbor.

✓ **Particularités thérapeutiques** : les séquelles de la radiothérapie (croissance, insuffisance respiratoire par petit thorax, insuffisance cardiaque...), des alkylants (stérilité) et des anthracyclines (insuffisance cardiaque) ont poussé les pédiatres à « désescalader » la thérapeutique. Le traitement reste une combinaison chimiothérapie-radiothérapie avec une irradiation à 20 Gy au lieu de 36 Gy sur les aires ganglionnaires atteintes uniquement et en proposant moins d'alkylants et moins d'anthracyclines. Cette désescalade combinée de la chimiothérapie et de la radiothérapie permet une survie de 88 % tous stades confondus (80 % pour les stades IV, 90 % pour les stades III) avec l'espoir de diminuer les complications à long terme (2^e cancer, stérilité et insuffisance cardiaque).

Tableau Classification des lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant (St Jude)

Stade 1	■ Atteinte extraganglionnaire isolée ou atteinte d'une seule chaîne ganglionnaire à l'exclusion du médiastin, de l'abdomen et de l'espace épidual
Stade 2	■ Atteinte extraganglionnaire unique associée à une atteinte ganglionnaire régionale ■ Deux ou plus de deux chaînes ganglionnaires atteintes d'un même côté du diaphragme ■ Deux atteintes extraganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire régionale, d'un même côté du diaphragme ■ Tumeur gastro-intestinale primitive, généralement dans la région iléo-cæcale avec ou sans atteinte ganglionnaire mésentérique (à l'exclusion d'autres atteintes ganglionnaires)
Stade 3	■ Localisations de part et d'autre du diaphragme Toutes les atteintes intrathoraciques (médiastin, plèvre, thymus) ■ Toutes les atteintes abdominales étendues ■ Toutes les atteintes épidualaires ou paraspinales
Stade 4	■ Atteinte du SNC ou envahissement médullaire initial, quelles que soient les autres localisations

NEUROBLASTOME

✓ **Particularités épidémiologiques** : le neuroblastome est un cancer qui se développe aux dépens du système nerveux sympathique, et représente 9 % des cancers de l'enfant. Il touche dans 98 % des cas des enfants de moins de 6 ans, et un tiers des cas sont découverts avant l'âge de 1 an. Les neuroblastomes ont la possibilité de prendre spontanément une voie apoptotique (régression spontanée), ou une voie de différenciation formant alors un ganglioneurome (bénin) ou une voie de prolifération plus ou moins agressive selon les anomalies géniques en cause (neuroblastome ou ganglioneuroblastome).

✓ **Particularités diagnostiques** : il s'agit dans 60 % des cas d'une tumeur abdominale rétropéritonéale, dans 30 % des cas d'une tumeur médiastinale postérieure, et dans les autres cas, d'une tumeur cervicale ou pelvienne ; 50 % des neuroblastomes sont métastatiques (os, moelle sanguine, foie, tissu sous-cutané) avec pour les enfants de plus de 1 an une sémiologie douloureuse

osseuse entraînant une boiterie. Les localisations paravertébrales sont capables de provoquer une compression médullaire avec son cortège de sémiologie neurologique (paraparésie, prolapsus, constipation, dysurie) [fig. 2]. Le diagnostic est évoqué sur la clinique, le dosage des catécholamines urinaires (acide vanillylmandélique et acide homovanillique) et confirmé par l'anatomopathologie. Il faut étudier l'amplification éventuelle de l'oncogène *MYCN* (chromosome 2) qui, s'il est amplifié, nécessite une intensification thérapeutique. Le bilan d'extension locorégionale et métastatique repose sur la scintigraphie à l'iode¹²³ (¹²³I-MIBG (méta-iodo-benzylguanidine), et sur un bilan médullaire osseux. Au décours de ce bilan, 3 critères importants sont retenus pour la stratégie thérapeutique : l'âge inférieur à 1 an ou non, le caractère localisé ou disséminé du neuroblastome, et l'existence ou non d'une amplification de l'oncogène *MYCN*.

✓ **Particularités thérapeutiques** : après une décision pluridisciplinaire, le traitement du neuroblastome repose sur une chirurgie première si celle-ci permet une exérèse complète, sans mutilation.

S'il n'y a pas d'amplification de *MYCN*, le traitement se résume à cette chirurgie avec 90 % de guérison.

En cas d'inopérabilité, une chimiothérapie néo-adjuvante peut permettre une chirurgie secondaire avec le même taux de guérison.

Enfin, dans les neuroblastomes métastatiques chez les enfants de plus de 1 an, une chimiothérapie première suivie d'une chirurgie et d'une intensification de chimiothérapie avec sauvetage par des cellules souches périphériques complétée par une irradiation locale permet de guérir 30 % des patients. Tous les neuroblastomes avec *MYCN* amplifié qui n'ont pas eu une exérèse complète (stade I) bénéficient aussi d'une stratégie intensive quel que soit l'âge.

NÉPHROBLASTOME

✓ **Particularités épidémiologiques** : le néphroblastome (tumeur de Wilms) représente 7 % des cancers de l'enfant (150 nouveaux cas par an en France) et correspond à 90 % des cas des tumeurs du rein de l'enfant. L'âge moyen de découverte du néphroblastome est 3 ans. Il existe des malformations qui prédisposent au néphroblastome (« syndrome de Wiedemann et Beckwith », « héli-hypertrophie », « aniridie », « malformation génito-urinaire »). Des anomalies des gènes *WT1* en 11p13 et *WT2* en 11p15, des délétions du 1p, des pertes d'allèles en 16q et des mutations de P53 jouent peut-être un rôle dans la genèse du néphroblastome, mais les mécanismes ne sont pas élucidés.

✓ **Particularités diagnostiques** : c'est, le plus souvent, la découverte par les parents d'une masse abdominale chez un enfant ou par le médecin lors d'un examen systématique. L'hématurie ne se retrouve que dans 10 % des cas. L'échographie permet d'établir le diagnostic de tumeur du rein.

✓ **Particularités thérapeutiques** : si l'ensemble de la sémiologie clinique et radiologique va dans le sens d'un néphroblastome (fig. 3), l'attitude européenne est de commencer par une chimiothérapie courte et peu intensive (vincristine-actinomycine D) sans

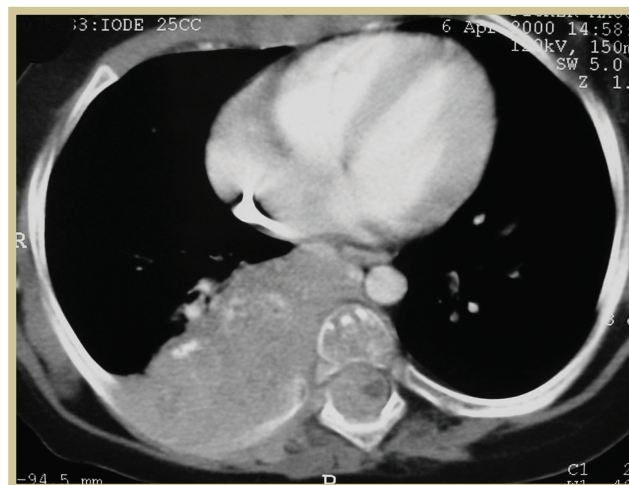


Figure 2 Neuroblastome thoracique en sablier comprimant la moelle épinière.

preuve histologique suivie d'une néphro-urétérectomie élargie. L'étude anatomopathologique permet de confirmer le diagnostic de néphroblastome, de définir son niveau de gravité histologique, et le stade local de la maladie. Stade I : tumeur intrarénale, avec exérèse microscopiquement complète ; stade II : tumeur ayant dépassé la capsule rénale, mais avec exérèse microscopiquement complète ; stade III : tumeur ayant dépassé la capsule rénale, mais avec un résidu microscopique ou la présence d'un ganglion positif. Le stade IV correspond à l'existence de métastases et le stade V à l'atteinte bilatérale. La chimiothérapie postopératoire dépend du stade et du grade histologique du néphroblastome. Une irradiation à 15 Gy est proposée pour les stades III. Cette stratégie de chimiothérapie néoadjuvante a permis de faire chuter le taux de rupture peropératoire de 30 à 5 % et augmenté le nombre de tumeurs de stade I, permettant un taux de survie totale des néphroblastomes de plus de 80 % tous stades confondus, avec un poids thérapeutique faible pour la grande majorité des enfants (stade I).

TUMEURS DES PARTIES MOLLES

✓ **Particularités épidémiologiques** : chez l'enfant, le sarcome des tissus mous représente 7 % des cancers, et 80 % des sarcomes des tissus mous sont des rhabdomyosarcomes. C'est une tumeur qui se développe aux dépens des cellules mésenchymateuses primitives des tissus mous ; 70 % sont diagnostiqués dans la première décennie avec une moyenne d'âge de 4 à 5 ans et 30 % après 10 ans.

✓ **Particularités diagnostiques** : la symptomatologie clinique varie en fonction de la localisation, en sachant que 30 % de ces rhabdomyosarcomes atteignent la région tête et cou au départ, avec une masse isolée pouvant entraîner différents symptômes comme une voix nasonnée, une épistaxis, une hypoacousie, une otorrhée sanglante, une paralysie de nerf crânien ; 25 % touchent la sphère urogénitale (vessie, prostate, atteinte paratesticulaire,

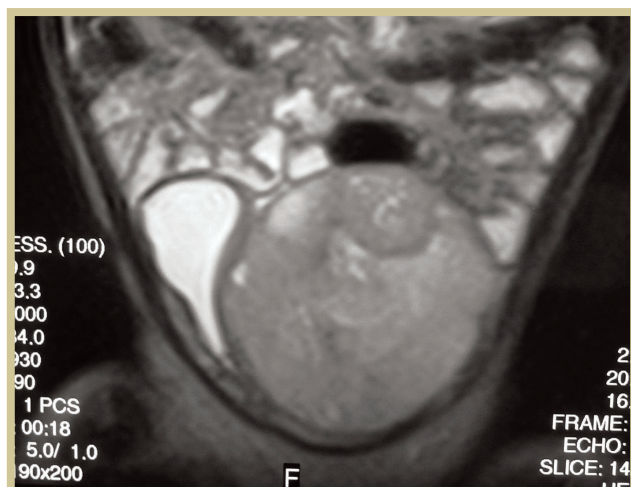


Figure 3 Rhabdomyosarcome (RMS) vésico-prostatique (IRM, T2).

vagin, utérus) avec une symptomatologie soit de masse intra-scrotale non douloureuse, rétention d'urine (fig. 3) ou pseudopolype vulvaire, pertes sanglantes ; 10 % ont une origine orbitaire entraînant une exophtalmie et (ou) une ophtalmoplégie. Les autres localisations sont révélées par la découverte d'une masse palpable. Deux formes anatomopathologiques sont décrites : le rhabdomyosarcome embryonnaire (de meilleur pronostic) et le rhabdomyosarcome alvéolaire, ce dernier présentant une translocation t(2;13) ou t(1;13).

✓ **Particularités thérapeutiques** : le rhabdomyosarcome a la particularité d'être chimio- et radiosensible. Le principe thérapeutique est de prescrire une chimiothérapie néo-adjuvante de décroissance tumorale afin de proposer un geste local qui dans la plupart des cas est une chirurgie que l'on souhaite non mutilante, plus ou moins complétée par une radiothérapie (externe ou brachythérapie dans les localisations vaginales, vésicoprostatiques ou du sillon nasogénien) et suivie de toute façon par une chimiothérapie adjuvante. Avec ce type de stratégie, 65 à 70 % des rhabdomyosarcomes peuvent être guéris.

TUMEURS OSSEUSES

✓ **Particularités épidémiologiques** : elles correspondent à 5 % des cancers de l'enfant, et se résument à 2 principales familles que sont les sarcomes ostéogènes qui se développent aux dépens des cellules mésenchymateuses de l'os ou les sarcomes d'Ewing qui se développent aux dépens des cellules neuro-ectodermiques de l'os. Le pic de survenue est entre 10 et 15 ans.

✓ **Particularités diagnostiques** : c'est une douleur persistante qui révèle le plus souvent le sarcome ostéogène s'associant plus ou moins à une tuméfaction ; beaucoup plus rarement c'est une fracture pathologique qui fait évoquer le diagnostic. Neuf fois sur dix, le sarcome ostéogène est près du genou (extrémité inférieure du fémur et extrémité supérieure du tibia) ou loin du coude (extrémité supérieure de l'humérus). Le diagnostic

repose sur une radio standard de l'os montrant des images radiologiques agressives comme chez l'adulte. L'IRM permet de faire une étude complète de l'os atteint, une scintigraphie osseuse étudie l'ensemble du squelette et un scanner thoracique le poumon. Ce n'est qu'après le bilan d'extension complet que la biopsie osseuse est faite par le chirurgien qui pratiquera la chirurgie ultérieure.

Le sarcome d'Ewing atteint plutôt les os plats et courts (iliaque, côte, omoplate) mais parfois les os longs. Il y a souvent un large envahissement des parties molles. Il ne s'agit pas d'une tumeur ostéogène. Le bilan est identique avant la biopsie permettant d'établir le diagnostic. Il faut savoir qu'il existe une translocation t(11;22) avec un transcrite de fusion EWS/FLI-1 spécifique de cette tumeur d'Ewing que l'on recherche dans la tumeur mais aussi dans le sang et dans la moelle hématopoïétique.

✓ **Particularités thérapeutiques** : la stratégie actuelle du traitement des tumeurs osseuses repose sur une chimiothérapie néo-adjuvante suivie d'une exérèse chirurgicale complète du membre, conservatrice dans 90 % des cas, suivie d'une chimiothérapie adaptée à la réponse histologique. Dans le cas du sarcome d'Ewing une irradiation peut compléter le geste chirurgical dans certains cas. La survie globale sans récurrence à 5 ans est de 75 % tant pour le sarcome ostéogène que pour le sarcome d'Ewing.

POUR EN SAVOIR PLUS

► Module 10, Cancérologie générale

coordonné par Cabarrot E, Lagrange JL, Zucker JM
Paris : Masson, 155-85

► SOR neuroblastome

Bergeron C
In : Pédiatrie II - Standards Options Recommandations
Montrouge : John Libbey, 1999 ; 5-165

► SOR médulloblastome

Doz F
In : Pédiatrie II - Standards Options Recommandations
Montrouge : John Libbey, 1999 ; 171-219

► Les lymphomes malins non hodgkiniens de l'enfant

Bergeron C, Frappaz D, Philip T
(Ann Pediatr [Paris] 1998 ; 45 : 246-55)

► Actualités sur le rhabdomyosarcome chez l'enfant

Bergeron C, Ranchère-Vince D, Bérard-Marec P
(Bull Cancer 2002 ; 89 : 108-12)

► Apports des biothérapies anticancéreuses dans le traitement des leucémies de l'enfant

Rousseau R, Bollard C, Heslop H
(Arch Pediatr 2002 ; 9 : 289-306)

TUMEURS GERMINALES

✓ **Particularités épidémiologiques** : 2/3 d'entre elles sont bénignes et correspondent à des tératomes bénins sacrés en période néonatale, ou ovariens lors de la puberté. Les tumeurs malignes germinales correspondent à 4 % des cancers de l'enfant, et sont pour la plupart des tumeurs du sinus endodermique ou du sac vitellin sécrétant l' α -FP (α -fœtoprotéine). Les dysgerminomes (séminomes) ne correspondent qu'à 10 % des cas, et les choriocarcinomes sécrétant de la β -HCG sont très rares.

✓ **Particularités diagnostiques** : la symptomatologie dépend bien sûr de la localisation, troubles sphinctériens ou masse au niveau de la fesse pour les tératomes sacro-coccygiens, masse abdominale ou douleur dans les atteintes ovariennes, gros testicules non douloureux, syndrome de Parinaud dans les atteintes pinéales, ou symptomatologie thoracique par une masse médiastinale antérieure ou médiane.

✓ **Particularités thérapeutiques** : le traitement est peu différent de celui de l'adulte, et correspond à une combinaison chimiothérapie-chirurgie. La chirurgie première est souvent possible en cas de tumeur testiculaire ou ovarienne, avec les mêmes principes chirurgicaux que pour l'adulte (abord premier du cordon par voie haute pour une tumeur testiculaire ; salpingo-ovariectomie pour une tumeur ovarienne). Dans les autres situations, la chimiothérapie néoadjuvante est suivie d'une chirurgie sur le reliquat tumoral. Avec ce type de stratégie, la guérison est possible dans 80 % des cas, tous sièges et stades confondus. Le médicament important est le cisplatine que l'on associe selon les cas avec VP 16, bléomycine ou ifosfamide. ■

POINTS FORTS à retenir

- Le cancer reste la 2^e cause de mortalité chez l'enfant de plus de 1 an.
- Le diagnostic et la prise en charge pluridisciplinaire précoce permettent de guérir 3 enfants sur 4 porteurs d'une tumeur maligne, et 2 enfants sur 3 atteints d'une leucémie.
- Le diagnostic est évoqué sur une symptomatologie, parfois banale, récente mais qui a tendance à s'aggraver rapidement, et sur un examen clinique à la recherche de signes associés ou d'une masse palpable.
- Une échographie abdominale, une radiographie pulmonaire, une radiographie standard d'un os, orientent le diagnostic.
- Un bilan ciblé en fonction des hypothèses diagnostiques a pour but d'obtenir les informations sur la tumeur, ses rapports avec les tissus voisins (opérabilité), son extension possible (métastases).
- Un examen cyto-anatomopathologique confirme la nature de la tumeur et recherche les anomalies géniques associées.
- La forte chimiosensibilité des cancers de l'enfant explique que la chirurgie première soit exceptionnelle, et qu'elle intervient dans un second temps après la fonte tumorale avec de meilleurs résultats carcinologiques et fonctionnels.

MINI TEST DE LECTURE

A. / VRAI ou FAUX ?

- 1 Les cancers de l'enfant sont exactement ceux que l'on retrouve chez l'adulte.
- 2 Les cancers de l'enfant ont une croissance extrêmement rapide.
- 3 Les cancers de l'enfant ont classiquement une très grande chimiosensibilité.

B. / VRAI ou FAUX ?

- 1 L'invagination intestinale aiguë chez l'enfant de plus de 3 ans doit faire évoquer en premier lieu un lymphome de Burkitt.
- 2 Le neuroblastome touche dans 98 % des cas des enfants de moins de 6 ans.
- 3 L'étude de l'oncogène MYCN en biologie moléculaire est obligatoire au diagnostic.
- 4 Les rhabdomyosarcomes chez l'enfant sont très peu chimiosensibles.
- 5 Les tumeurs osseuses de l'enfant bénéficient d'une exérèse chirurgicale d'emblée.

C. / QCM

Parmi les signes suivants, lesquels doivent faire évoquer un neuroblastome chez un enfant de moins de 6 ans ?

- 1 Purpura.
- 2 Syndrome douloureux diffus, et boiterie.
- 3 Signes neurologiques de compression médullaire (paraparésie, prolapsus, constipation opiniâtre, dysurie).
- 4 La présence d'une tumeur intrapéritonéale.
- 5 Une élévation des catécholamines urinaires.

Réponses : A : F, V, V / B : V, V, V, V, F, F / C : 2, 3, 5.